

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

12 FEB 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 Y0315-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/04844	国際出願日 (日.月.年) 16.04.2003	優先日 (日.月.年) 17.04.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D403/04, A61K31/498, A61P9/00, 9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.08.2003	国際予備審査報告を作成した日 29.01.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4C 3039
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 8

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 8 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 8 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 8 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-7	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	2-4	有
	請求の範囲	1, 5-7	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-7	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : JP 2000-281676 A (山之内製薬株式会社) 2000.10.10

文献2 : EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1997.07.16

国際調査報告で引用された上記文献1には、AMPA拮抗化合物として、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸フリー体1水和物が記載されている(【0019】段落参照)。また、酸で中和した後、pHを調整し、攪拌することにより、純度の高い目的化合物の無水物又は水和物の結晶を得ることができる旨記載されている(【0010】段落参照)。

同文献2には、AMPA拮抗化合物として、2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸フリー体が記載されており(Claim4参照)、その0.2水和物も記載されている(第25頁Example24参照)。また、本発明化合物は、水和物や結晶多形を形成することができることが示されている(第6頁第31-32行参照)。

○請求の範囲1, 5-7

請求の範囲1, 5-7に記載された発明は、上記文献1, 2に記載されておらず、新規性を有する。

文献1, 2に記載の化合物は、フリー体ではあるものの、結晶であること、及び、無水物であることは特定されていない。しかしながら、文献2には、上記化合物の結晶を形成し得ることが示されており、文献1には、無水物の結晶を調製し得ること、及びその方法が開示されている。

したがって、文献1, 2のこれらの記載に基づき、文献1, 2に記載の化合物の無水物の結晶を調製することは、当業者が容易になし得た事項と認められ、その効果が格別であるとも認められない。

なお、本願上記請求の範囲においては、無水物の α 結晶であることが特定されているが、既述の通り(「VIII. 国際出願に対する意見」参照)、「 α 結晶」の意味する内容が不明確であるため、「 α 結晶」は、単なる「結晶」と解釈することとした。

よって、請求の範囲1, 5-7に記載された発明は、上記文献1, 2に対して進歩性を有さない。

○請求項2-4

請求の範囲2-4に記載された発明は、上記文献1, 2に記載も示唆もされておらず、上記文献1, 2に対して新規性、及び進歩性を有する。

VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

○請求の範囲 1 - 8

本願上記請求の範囲においては、「 α 結晶」とあるが、本願出願時の技術常識を参酌しても、上記請求の範囲の記載のみでは、具体的にどのような結晶を意味するものかを、当業者といえども理解することができず、上記請求の範囲は、PCT 6条における明確性の要件を欠いている。

○請求の範囲 5

本願上記請求の範囲には「請求項 1 乃至 3 記載の化合物 A」とあるが、請求の範囲 1 乃至 3 には「化合物 A」という記載はなく、「化合物 A」の意味する内容が不明確である。よって、上記請求の範囲は、PCT 6条における明確性の要件を欠いている。

○請求の範囲 6

本願上記請求の範囲には「請求項 3 記載の医薬」とあるが、請求の範囲 3 は医薬の発明ではなく、上記記載の意味する内容が不明確である。よって、上記請求の範囲は、PCT 6条における明確性の要件を欠いている。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/PTC

PCT/JP2003/004844



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y0315-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP2003/004844	International filing date (day/month/year) 16 April 2003 (16.04.2003)	Priority date (day/month/year) 17 April 2002 (17.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 403/04, A61K 31/498, A61P 9/00, 9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18, 43/00		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 August 2003 (07.08.2003)	Date of completion of this report 29 January 2004 (29.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/004844

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/04844

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claim No. 8

because:

☒ the said international application, or the said claim No. 8 relates to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The invention of claim 8 concerns a method for treating the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claim No. 8

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/04844

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	2-4	YES
	Claims	1, 5-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP 2000-281676 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) October 10, 2000

Document 2: EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) July 16, 1997

Document 1 cited in the international search report describes [2,3-dioxo-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-1-yl] acetic acid free form and monohydrate as AMPA antagonists (Par. No. 0019). It also states that after neutralization with an acid, highly pure crystals of the anhydride and hydrate of the target compound can be obtained by adjusting the pH and stirring (Par. No. 0010).

Document 2 describes the free form of 2-[2,3-Dioxo-7-(1H-imidazol-1-yl)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-1-yl] acetic acid as an AMPA antagonist (Claim 4), as well as its 0.2 hydrate (page 25, Example 24). In addition, it states that the inventive compound can form a hydrate and polymorphism (page 6, lines 31 to 32).

○Claims 1 and 5-7

Documents 1 and 2 do not describe the inventions of claims 1 and 5-7, and therefore these inventions are novel.

Although the compounds described in documents 1 and 2 are specified as free forms, they are not specified as crystals or as anhydrides. However, document 2 discloses that crystals of the above compounds can be formed, and document 1 discloses that crystals of the anhydride can be prepared and a process for the same.

Therefore, this examination finds that persons skilled in the art can easily prepare crystals of the anhydrides of the compounds described in documents 1 and 2 based on the descriptions in documents 1 and 2, and that no particularly outstanding effect is provided thereby.

The scope of the claims of this application specifies that the crystals are α crystals of the anhydride, but as stated above (see "VIII. Opinion Concerning International Application"), because it is unclear what the term " α crystals" means, the term " α crystals" was interpreted to mean simply crystals.

As a result, the inventions of claims 1 and 5-7 lack an inventive step with respect to documents 1 and 2.

○Claims 2-4

Documents 1 and 2 neither describe nor suggest the inventions of claims 2-4, and therefore these inventions are novel and involve an inventive step with respect to documents 1 and 2.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

○Claims 1-8

In the claims of this application the term " α crystals" is used, but in light of the level of technical knowledge at the time this application was filed, it is impossible for persons skilled in the art to understand from the descriptions in the above claims alone what specific kinds of crystals this refers to, and therefore, the descriptions of the above claims do not satisfy the requirement for clarity of PCT Article 6.

○Claim 5

In the above claim the expression "Compound A described in claims 1-3" is used, but claims 1-3 have no description of "Compound A," and it is unclear what the term "Compound A" refers to. As a result, the description of the above claim does not satisfy the requirement for clarity of PCT Article 6.

○Claim 6

In the above claim the expression "drug described in claim 3" is used, but claim 3 has no description of an inventive drug, and it is unclear what this expression refers to. As a result, the description of the above claim does not satisfy the requirement for clarity of PCT Article 6.